

# Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы

В.И.Купаев, М.С.Нурдина, Л.В.Лимарева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

## Информация об авторах

**Купаев Виталий Иванович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 256-09-27; e-mail: vk1964sam@rambler.ru

**Нурдина Мария Сергеевна** — аспирант кафедры семейной медицины Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 824-07-79; e-mail: Goremykina\_mariya@mail.ru

**Лимарева Лариса Владимировна** — д. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник Института экспериментальной медицины и биотехнологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 017-89-92; e-mail: larisa-limareva@yandex.ru

## Резюме

Несмотря на значительные достижения современной медицины в профилактике и лечении бронхиальной астмы (БА), до сих пор отмечается значительное число случаев неконтролируемого или частично контролируемого течения заболевания. При этом у больных снижается работоспособность, нарушается качество сна из-за ночных приступов удушья, снижается качество жизни. **Целью** исследования явилось определение взаимосвязи уровня витамина D, интерлейкинов (IL)-17 и -10 со степенью контроля над БА у взрослых. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты ( $n = 79$ ), страдающие БА. Выделены 2 группы: 1-я ( $n = 48$ ; возраст —  $52 \pm 13$  лет; индекс массы тела (ИМТ) —  $24,9 (21,6-28,3)$  кг / м<sup>2</sup>) — лица с контролируемой БА; 2-я ( $n = 31$ ; возраст —  $57,6 \pm 7,9$  года; ИМТ —  $29,1 (27,3-33,6)$  кг / м<sup>2</sup>) — с неконтролируемой БА. При помощи метода иммуноферментного анализа изучено содержание витамина D, IL-17 и IL-10 в сыворотке крови. **Результаты.** По результатам исследования у пациентов с неконтролируемой БА выявлен более низкий уровень витамина D в сравнении с лицами группы контролируемой БА ( $p < 0,05$ ). Также установлена обратная корреляционная связь между уровнем витамина D и уровнем IL-17 в сыворотке крови у больных БА ( $p < 0,05$ ). Достоверной корреляции между уровнем витамина D и уровнем IL-10 не отмечено. **Заключение.** Продemonстрировано, что уровень витамина D можно рассматривать как прогностический фактор, определяющий течение БА и степень контроля над указанным заболеванием, а при сопоставлении показателей уровня витамина D и IL-17 подтверждена противовоспалительная роль витамина D при БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, витамин D, интерлейкины-17, -10.

Для цитирования: Купаев В.И., Нурдина М.С., Лимарева Л.В. Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 624–628. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-624-628

## Vitamin D deficiency as a risk factor of uncontrolled asthma

Vitaliy I. Kupaev, Mariya S. Nurdina, Larisa V. Limareva

Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Chapayevskaya 89, Samara, 443099, Russia

## Author information

**Vitaliy I. Kupaev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Family Medicine, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 927-256-09-27; e-mail: vk1964sam@rambler.ru

**Mariya S. Nurdina**, PhD student, Department of Family Medicine, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 917-824-07-79; e-mail: Goremykina\_mariya@mail.ru

**Larisa V. Limareva**, Doctor of Biology, Assistant Professor, Leading Researcher, Institute of Experimental Medicine and Biotechnologies, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 905-017-89-92; e-mail: larisa-limareva@yandex.ru

## Abstract

**The aim** of this study was to determine a relationship between IL-17, IL-10 and vitamin D concentrations and asthma control level in adult patients. **Methods.** This was a comparative study which involved 79 asthma patients. The patients were divided in two groups: 48 patients with good control of asthma (mean age,  $52 \pm 13$  years; BMI,  $24.9 (21.6 - 28.3)$  kg/m<sup>2</sup>) and 31 patients with uncontrolled asthma (mean age,  $57.6 \pm 7.9$  years; BMI,  $29.1 (27.3 - 33.6)$  kg/m<sup>2</sup>). Concentrations of IL-10, IL-17 and vitamin D were measured in blood serum using ELISA assay. **Results.** Vitamin D concentration was significantly lower in patients with uncontrolled asthma compared to well-controlled asthma. An inverse relationship was found between vitamin D and IL-17 blood concentrations but not between vitamin D and IL-10 blood concentrations. **Conclusion.** Serum concentration of vitamin D could be used as a predictor of asthma course and control.

**Key words:** asthma, vitamin D, IL-17, IL-10.

For citation: Kupaev V.I., Nurdina M.S., Limareva L.V. Vitamin D deficiency as a risk factor of uncontrolled asthma. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 624–628 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-624-628

Бронхиальная астма (БА) является глобальной медико-социальной проблемой, распространенность которой увеличилась за последнее десятилетие [1, 2]. Несмотря на значительные достижения современной

медицины в профилактике и лечении БА, до сих пор отмечается значительное число случаев неконтролируемого или частично контролируемого течения заболевания. При этом у больных снижается работо-

способность, нарушается качество сна из-за ночных приступов удушья, снижается качество жизни [3].

Становится ясно, что в неуклонном росте распространенности БА важную роль играют внешние факторы: физическая активность, диета, загрязнение окружающей среды, изменение образа жизни. Зачастую пациенты с неконтролируемой БА склонны к гиподинамии. Вынужденное изменение образа жизни в совокупности с нерациональным питанием неминуемо приводит к повышению индекса массы тела (ИМТ) [4]. В клинико-эпидемиологических исследованиях подчеркивается более тяжелое течение БА у пациентов с ожирением, что позволило выделить данную группу в отдельный фенотип [5].

При продолжающейся урбанизации населения увеличивается время нахождения в закрытых помещениях, что неизбежно приводит к дефициту витамина D. Механизм действия витамина D на иммунную систему, его терапевтический потенциал при патологии органов дыхания остается малоизученным, а имеющиеся данные противоречивы. Известно, что потенциальное влияние витамина D обусловлено его способностью воздействовать на клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым уменьшая процесс воспаления [6].

С позиции современной медицины иммунологические механизмы развития БА включают не только дисбаланс в системе Т-хелперных лимфоцитов (Th) с превалированием субпопуляции Th 2-го типа (Th2) и относительным снижением активности Th 1-го типа (Th1). В иммунный ответ также вовлекаются Th17-лимфоциты, которые, в свою очередь, продуцируют провоспалительный цитокин IL-17. При секреции IL-17 повышается нейтрофильный хемотаксис, что приводит к нейтрофильному характеру воспаления в слизистой бронхов [7].

В последних исследованиях показана важная роль IL-10 в патогенезе БА. IL-10 продуцируется Th2-клетками и обладает выраженным иммуносупрессивным эффектом через индукцию T1<sub>reg</sub>-клеток [8]. Однако формирование IL-17- и IL-10-иммунного ответа на фоне дефицита витамина D у взрослых пациентов с БА остается неизученным.

Целью исследования явилось установление взаимосвязи уровня витамина D, IL-17 и IL-10 в сыворотке крови со степенью контроля над БА у взрослых.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты ( $n = 79$ ), страдающие БА. Выделены 2 группы: 1-я ( $n = 48$ ; возраст —  $52 \pm 13$  лет; ИМТ —  $24,9$  ( $21,6–28,3$ ) кг/м<sup>2</sup>) — лица с контролируемой БА; 2-я ( $n = 31$ ; возраст —  $57,6 \pm 7,9$  года; ИМТ —  $29,1$  ( $27,3–33,6$ ) кг/м<sup>2</sup>) — с неконтролируемой БА.

Всем пациентам проводились общий осмотр (сбор жалоб, аллергологического анамнеза) и спирометрия с определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду до и после пробы с бронхолитическим препаратом. Тяжесть БА, фенотип, степень

контроля оценивались согласно критериям Глобальной инициативы по БА (GINA, 2016). Критериями для отнесения пациента к аллергическому фенотипу БА служило наличие отягощенного аллергического анамнеза с детского возраста, положительные кожные пробы. Пациенты с дебютом БА в возрасте старше 40 лет были отнесены к фенотипу поздно возникшей БА. Всем пациентам проводился тест по контролю над БА (*Asthma Control Test* — АСТ). Методом иммуноферментного анализа изучалось содержание витамина 25(ОН)D (витамин D), IL-17 и IL-10 в сыворотке крови. Согласно рекомендациям Института медицины США, уровень витамина D  $\geq 20$  нг/мл расценивался как норма, 11–20 нг/мл — как недостаточность,  $\leq 10$  нг/мл — как дефицит.

Критерии включения: возраст от 20 до 66 лет; наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелая персистирующая БА, при которой требовался прием пероральных глюкокортикостероидов (ГКС); прием поливитаминных препаратов; сахарный диабет 1-го типа; хронический холецистит, панкреатит, гепатит, гастрит, энтерит, целиакия, колит в стадии обострения; состояние мальабсорбции; курение; прием антибактериальных препаратов; онкологические заболевания.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 10.0*. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При статическом анализе использовались методы непараметрической статистики (Манна–Уитни). Данные представлены в виде среднего арифметического значения ( $M \pm m$ ), медианы ( $Me$ ) и квартилей (25-й и 75-й перцентили). При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

После проведенного физикального и инструментального обследования установлено, что в обеих группах преобладали пациенты с БА средней степени тяжести. Среди лиц 1-й группы с контролируемой БА чаще диагностировался аллергический фенотип БА, тогда как в группе сравнения (2-я) преобладал фенотип БА с поздним началом (табл. 1).

В группе с неконтролируемой БА отмечен статистически более высокий показатель ИМТ, который составил  $29,1$  ( $27,3–33,6$ ) кг/м<sup>2</sup> в сравнении с контролируемой БА —  $24,9$  ( $21,6–28,3$ ) кг/м<sup>2</sup> ( $Z = -4,21$ ;  $U = 323,5$ ;  $p < 0,05$ ). При распределении пациентов с контролируемой БА по ИМТ согласно классификации Всемирной организации здравоохранения отмечен более высокий уровень витамина D у лиц с нормальным ИМТ по сравнению с больными с ожирением ( $U = 30,5$ ;  $Z = 2,96$ ;  $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий уровня витамина D в группе пациентов с неконтролируемой БА при распределении по ИМТ не обнаружено.

При сравнении уровня витамина D у пациентов групп контролируемой и неконтролируемой БА

Таблица 1  
Характеристика пациентов, входящих в группы исследования  
Table 1  
Characteristics of patients' group

Характеристика	Группа		Достоверность результатов				
	1-я (контролируемая БА) n = 48	2-я (неконтролируемая БА) n = 31	$\chi^2$	p	t	Z	U
Возраст, годы	52 ± 13	57,6 ± 7,9	–	0,01	–2,45	–	–
Мужчины, n (%)	6 (12,5)	7 (22,6)	1,4	> 0,05	–	–	–
Женщины, n (%)	42 (87,5)	24 (77,4)	1,4	> 0,05	–	–	–
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	24,9 (21,6–28,3)	29,1 (27,3–33,6)	–	< 0,05	–	–4,21	323,5
АСТ, баллы	23,7 ± 3,6	12,7 ± 3,8	–	< 0,001	–12,9	–	–
Аллергический фенотип, n (%)	36 (75)	15 (48,4)	5,83	< 0,05	–	–	–
БА с поздним началом, n (%)	12 (25)	16 (51,6)	5,83	< 0,05	–	–	–
БА легкой степени тяжести, n (%)	22 (45,8)	0	31,59	< 0,01	–	–	–
БА средней степени тяжести, n (%)	26 (54,2)	20 (64,5)	31,59	< 0,01	–	–	–
Тяжелое течение БА, n (%)	0	11 (35,5)	31,59	< 0,01	–	–	–

Примечание: БА – бронхиальная астма; ИМТ – индекс массы тела; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой.

Таблица 2  
Сопоставление пациентов, входящих в группы исследования, по уровню витамина D, IL-10 и IL-17  
Table 2  
Comparison of patients' groups according to serum concentrations of vitamin D, IL-10 and IL-17

Уровень	Группа, Me (IQR)		БА контролируемая / неконтролируемая		
	1-я (контролируемая БА) n = 48	2-я (неконтролируемая БА) n = 31	p	U	Z
Витамин 25(OH)D, нг / мл	29,9 (23,1–34,3)	17,8 (14,7–24,4)	< 0,01	232	5,136
IL, пг / мл:					
–17	83,7 (66,9–104,5)	98,6 (90,5–113,5)	0,002	445,5	–2,9
–10	16,5 (11,9–26,6)	10,5 (8,5–14,7)	0,0001	371,5	3,73

Примечание: IL – интерлейкин; БА – бронхиальная астма; Me – медиана; IQR (Inter Quartile range) – интерквартильный размах.

выявлены значительно более высокие показатели у лиц с контролируемой БА ( $p < 0,01$ ). У больных неконтролируемой БА отмечен более низкий уровень IL-10 ( $p = 0,0001$ ). Выявлен также статистически значимо более высокий уровень IL-17 в группе неконтролируемой БА в сравнении с таковым при контролируемой БА ( $p = 0,002$ ) (табл. 2).

Уровень витамина D значительно зависел от тяжести БА. Так, в группе контролируемой БА при легкой степени заболевания уровень витамина D составлял 33,7 (31,4–37,9) нг / мл, а при средней степе-

ни тяжести – 23,71 (20,8–27,52) нг / мл ( $U = 47,5$ ;  $Z = 4,92$ ;  $p < 0,01$ ). В группе с неконтролируемой БА при средней степени тяжести заболевания уровень витамина D составлял 21,25 (17,68–27,53) нг / мл; тяжелой БА – 13,2 (12,3–15,54) нг / мл ( $U = 17,5$ ;  $Z = 3,79$ ;  $p < 0,01$ ) (рис. 1).

В группе лиц с контролируемой БА выявлены 44 (91,6 %) пациента с нормальным уровнем витамина D, 4 (8,4 %) – с недостаточностью витамина D, в группе неконтролируемой БА – 12 (38,7 %) больных с нормальным уровнем витамина D, 17 (54,8 %) – с недостаточным содержанием и 2 (6,5 %) – с дефицитом витамина D ( $\chi^2 = 25,9$ ;  $p < 0,01$ ) (рис. 2).

В группах контролируемой и неконтролируемой БА наблюдалась статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем витамина D

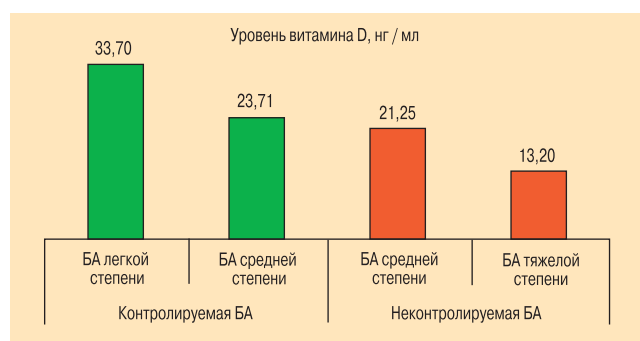


Рис. 1. Распределение уровня витамина D в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

Примечание: БА – бронхиальная астма.

Figure 1. Distribution of vitamin D concentration according to severity of asthma

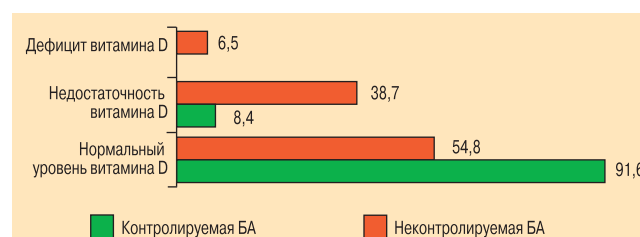


Рис. 2. Распределение пациентов по уровню витамина D

Примечание: БА – бронхиальная астма.

Figure 2. Distribution of patients according to vitamin D concentration

**Таблица 3**  
**Взаимосвязь между уровнем витамина D, IL-17 и IL-10**

**Table 3**  
**A relationship between serum concentrations of vitamin D, IL-17 and IL-10**

Уровень витамина D	Контролируемая БА		Неконтролируемая БА	
	n = 48		n = 31	
	IL-17	IL-10	IL-17	IL-10
25(OH)D, нг / мл	R = -0,79*	R = -0,09	R = -0,74*	R = -0,08

Примечание: БА – бронхиальная астма; \* < 0,05.

и IL-17, корреляционной зависимости между уровнем витамина D и IL-10 не обнаружено (табл. 3).

При дальнейшем сравнительном анализе групп обследованных (n = 79) выделены лица (n = 29) с поздним дебютом БА. Установлено, что уровень витамина D в группе пациентов с контролируемой БА был меньше по сравнению с таковым у больных поздно возникшей БА (U = 123; Z = -19; p = 0,03), такая же закономерность наблюдалась в группе неконтролируемой БА (U = 30,5; Z = 3,49; p < 0,01) (табл. 4). Также у пациентов с поздно возникшей БА отмечен более высокий ИМТ (U = 95,5; Z = 2,78; p < 0,01).

Пациенты с неконтролируемой БА остаются значимой проблемой практикующего врача. Достижение уровня контроля над БА необходимо рассматривать как основную цель терапии данного заболевания и одновременно – как важный маркер качества оказания медицинской помощи. Основными препаратами для базисной терапии БА являются ингаляционные ГКС. Несмотря на высокую эффективность данных препаратов, в ряде случаев не удается добиться полного контроля над БА. В настоящее время сформировалось представление о БА как о гетерогенном заболевании. Актуальным направлением клинических и экспериментальных исследований в начале XXI в. стало изучение роли витамина D в генезе БА.

Потенциальное влияние витамина D на течение БА объясняется его способностью воздействовать на клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым уменьшая процесс воспаления. Точкой приложения

**Таблица 4**  
**Уровень витамина D у пациентов с поздно возникшей бронхиальной астмой**

**Table 4**  
**Vitamin D concentration in patients with late-onset asthma**

Уровень витамина D	Контролируемая БА		Неконтролируемая БА	
	n = 48		n = 31	
	возраст начала БА			
	> 40 лет	< 40 лет	> 40 лет	< 40 лет
	n = 12	n = 36	n = 17	n = 14
25(OH)D, нг / мл	23 (16,2–29,4)	31,2 (25,1–34,8)	14,9 (13,1–18,2)	24,33 (17,8–28,69)

Примечание: БА – бронхиальная астма.

здесь являются клеточные рецепторы к витамину D, расположенные на иммунокомпетентных клетках: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах [9]. Витамин D действует как стероидный гормон, взаимодействуя с нуклеарными рецепторами и изменяя тем самым транскрипцию генов. Активация нуклеарных рецепторов влияет на транскрипцию > 200 генов, что обуславливает уникальные свойства витамина D как иммуномодулятора. В последних работах показано влияние витамина D на Th17-лимфоциты. Витамин D блокирует путь дифференцирования Th в субпопуляцию Th17, тем самым подавляя нейтрофильное воспаление в слизистой бронхов и уменьшая тяжесть течения БА [10]. В исследованиях *in vitro* показано, что, воздействуя на дендритные клетки, витамин D вызывает снижение экспрессии рецепторов главного комплекса гистосовместимости (*Major Histocompatibility Complex*) класса II и увеличение секреции IL-10 [11].

По результатам исследования показано, что низкий уровень витамина D более характерен для пациентов с неконтролируемой БА и преимущественно избыточной массой тела. Пациенты с БА на фоне избыточной массы тела и дефицита витамина D более склонны к неконтролируемому течению заболевания.

Провоспалительные цитокины, такие как IL-17, поддерживают персистирующее воспаление в слизистой бронхов при неконтролируемом течении БА. Основываясь на статистически значимой обратной корреляционной зависимости между уровнем витамина D и IL-17, можно утверждать, что витамин D играет важную роль в иммунном ответе при БА. Данные проведенного исследования подтверждают противовоспалительное действие витамина D.

Витамин D, наряду с ГКС, обладает свойством значительно повышать синтез IL-10 иммунокомпетентными клетками. В опытах *in vitro* при культивировании CD4<sup>+</sup> Т-клеток у пациентов с резистентностью к ГКС с активной формой витамина D и дексаметазоном обнаружено увеличение секреции IL-10 [12]. В данном исследовании корреляционной зависимости уровня витамина D и IL-10 не установлено. Полученные результаты можно объяснить приемом базисной терапии и ГКС в обеих группах, что затрудняет выделение влияния витамина D на синтез IL-10.

## Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- метаболический статус витамина D может играть роль в формировании иммунного ответа при БА, обуславливая тяжесть заболевания;
- у пациентов с неконтролируемым течением БА, а также при БА с поздним началом отмечена склонность к дефициту витамина D;
- при сопоставлении уровня витамина D и IL-17 подтверждена противовоспалительная роль витамина D при БА;



- уровень витамина D можно рассматривать как прогностический фактор, определяющий течение БА.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016 update. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Нагаткин Д.А. Воздействие сублингвальной иммунотерапии на уровень контроля бронхиальной астмы. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2013; (5–6): 53–56.
3. Дробик О.С., Битеева Д.В. Неконтролируемая бронхиальная астма – варианты решения проблемы. *Астма и аллергология*. 2013; (4): 11–18.
4. Будневский А.В., Чернов А.В., Ермолова А.В., Трибунцева Л.В. Бронхиальная астма в сочетании с метаболическим синдромом: возможности достижения контроля над заболеванием. *Пульмонология*. 2014; (5): 39–45. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-39-45.
5. Ненасева Н.М. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии бронхиальной астмы 2016: что нового? *Практическая пульмонология*. 2016; 3: 3–10.
6. Allain T.J., Dhesi J. Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology*. 2003; 49 (5): 273–278. DOI: 10.1159/000071707.
7. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
8. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А. и др. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*. 2016; (2): 10–14.
9. Dimitrov V., White J.H. Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2016; 164: 164–253. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.016.
10. Teske K.A., Bogart J.W., Sanchez L.M. et al. Synthesis and evaluation of vitamin D receptor-mediated activities of cholesterol and vitamin D metabolites. *Eur. J. Med. Chem.* 2016; 109: 238–246. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.002.
11. Shalaby Samaha H. M., Elsaid A. R., NasrEldin E. Vitamin D and markers of airway inflammation in asthma. *Egypt. J. Chest Dis. Tuber.* 2015; 64 (4): 779–783. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.03.027.
12. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013; 5 (7): 2502–2521. DOI: 10.3390/nu5072502.

Поступила 28.07.17

## References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016 update. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Nagatkin D.A. Effects of sublingual immune therapy on asthma control level. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2013; (5–6): 53–56 (in Russian).
3. Drobik O.S., Biteeva D.V. Uncontrolled asthma: ways to resolve the problem. *Astma i allergologiya*. 2013; (4): 11–18 (in Russian).
4. Budnevskiy A.V., Chernov A.V., Ermolova A.V., Tribuntseva L.V. Bronchial asthma with co-morbid metabolic syndrome: opportunity to achieve control of the disease. *Pul'monologiya*. 2014; (5): 39–45. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-39-45 (in Russian).
5. Nenasheva N.M. Federal clinical guidelines on diagnosis and therapy of bronchial asthma, 2016: what is new? *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (3): 3–10 (in Russian).
6. Allain T.J., Dhesi J. Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology*. 2003; 49 (5): 273–278. DOI: 10.1159/000071707.
7. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
8. Kurbacheva O.M., Zhestkov A.V., Nagatkin D.A. et al. Current view of immunopathogenesis of bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2016; 2: 10–14 (in Russian).
9. Dimitrov V., White J.H. Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2016; 164: 164–253. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.016.
10. Teske K.A., Bogart J.W., Sanchez L.M. et al. Synthesis and evaluation of vitamin D receptor-mediated activities of cholesterol and vitamin D metabolites. *Eur. J. Med. Chem.* 2016; 109: 238–246. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.002.
11. Shalaby Samaha H. M., Elsaid A. R., NasrEldin E. Vitamin D and markers of airway inflammation in asthma. *Egypt. J. Chest Dis. Tuber.* 2015; 64 (4): 779–783. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.03.027.
12. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013; 5 (7): 2502–2521. DOI: 10.3390/nu5072502.

Received July 28, 2017